



Dynamic Search: INPADOC/Family and Legal Status, Derwent World Patents Index3

Records for: **PN=DE 4426694**

save as alert...

save strategy only...

Output

Format: Long

Output as: Browser

display / send

Modify

refine search

back to picklist

select  
all none

Records 1-2 of 2 In long Format

1. 2/34/1 (Item 1 from file: 345)

12817534

Basic Patent (No,Kind,Date): DE 4426694 A1 19960208 No. of Patents: 002

PATENT FAMILY:

GERMANY (DE)

Patent (No,Kind,Date): DE 4426694 A1 19960208

VERFAHREN UND VORRICHTUNG ZUR LANGZEITBESTIMMUNG DES GEHALTES VON  
MINDESTENS EINER SUBSTANZ IN KOERPERFLUESSIGKEITEN; Measurement of  
concn. of substance in body fluid over long time (German)

Patent Assignee: EPPENDORF GERAETEBAU NETHELER (DE)

Author (Inventor): KERNER WOLFGANG PROF DR MED (DE)

Priority (No,Kind,Date): DE 4426694 A 19940728

Applic (No,Kind,Date): DE 4426694 A 19940728

IPC: \* A61B-005/14; A61M-025/00; A61M-001/14; A61M-001/00

CA Abstract No: \* 124(15)197722V; 124(15)197722V

Derwent WPI Acc No: \* C 96-098068; C 96-098068

Language of Document: German

Patent (No,Kind,Date): DE 4426694 C2 19980723

VORRICHTUNG ZUR LANGZEITBESTIMMUNG DES GEHALTES VON MINDESTENS EINER  
SUBSTANZ IN KOERPERFLUESSIGKEITEN (German)

Patent Assignee: BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (DE)

Author (Inventor): KERNER WOLFGANG PROF DR MED (DE)

Priority (No,Kind,Date): DE 4426694 A 19940728

Applic (No,Kind,Date): DE 4426694 A 19940728

Filing Details: DE C2 D2 Grant of a patent after examination process

IPC: \* A61B-005/14; A61M-025/00; A61M-001/14; A61M-001/00

CA Abstract No: \* 124(15)197722V

Derwent WPI Acc No: \* C 96-098068

Language of Document: German

Inpadoc/Fam.& Legal Stat (Dialog® File 345): (c) 2006 EPO. All rights reserved.

2. 2/34/2 (Item 1 from file: 351)

010601115 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1996-098068/ 199611

Measurement of concn. of substance in body fluid over long  
time - uses dialysis probe with timed delivery of dialysate to monitor at  
intervals.

Patent Assignee: EPPENDORF-NETHELER-HINZ GMBH (EPPE-N); BOEHRINGER MANNHEIM GMBH (BOEF )

Inventor: KERNER W

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 4426694	A1	19960208	DE 4426694	A	19940728	199611 B
DE 4426694	C2	19980723	DE 4426694	A	19940728	199833

Priority Applications (No Type Date): DE 4426694 A 19940728

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 4426694	A1		9	A61B-005/14	
DE 4426694	C2			A61B-005/14	

Abstract (Basic): DE 4426694 A

The content of at least one substance in a body fluid is monitored as follows. A perfusion fluid is fed into the body through a dialysis probe in diffusion contact with the body fluid round the probe. The resulting dialysate is fed to a monitoring unit to measure the concentration of the substance. The dialysate is passed to the monitoring unit (22) in separate and timed measurement intervals.

Also claimed is an appts. with a pump to feed dialysate from the probe (12) to the monitor (22) in separate and timed measurement intervals.

Pref. the monitor (22) has an electro-chemical enzyme cell containing immobilised lactate oxidase (LOD) or glucose oxidase (GOD); and a membrane to limit the diffusion, made of polycarbonate or polyurethane. The measurement electrode has a coating of a fluoroethylene cpd., esp. microporous PTFE. The dialysis membrane (19) is made of cellulose acetate or polycarbonate polyether copolymer.

USE - The system is used for diabetic patients, to establish the glucose content in blood such as over a 24 hr. period, in order to determine the therapy regime; in sports medicine, to monitor training regimes; and to determine the half-lives of medicaments.

ADVANTAGE - The method gives a significantly more stable measurement and the appts. can be standardised simply.

Dwg. 1/3

Derwent Class: A96; B04; D16; J04; P31; P34

International Patent Class (Main): A61B-005/14

International Patent Class (Additional): A61M-001/00; A61M-001/14; A61M-025/00

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2006 The Thomson Corp. All rights reserved.

select  
all none

Records 1-2 of 2 In long Format

Output

Format:

Long

Output as:

Browser

display / send

Modify

refine search

back to picklist



⑮ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 26 694 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>6</sup>:  
**A 61 B 5/14**  
A 61 M 25/00  
A 61 M 1/14  
A 61 M 1/00

⑳ Aktenzeichen: P 44 26 694.4  
㉔ Anmeldetag: 28. 7. 94  
㉕ Offenlegungstag: 8. 2. 96

**DE 44 26 694 A 1**

㉑ Anmelder:  
Eppendorf - Netheler - Hinz GmbH, 22339 Hamburg,  
DE

㉒ Vertreter:  
Schaefer, K., Dipl.-Phys.; Emmel, T., Dipl.-Biol.  
Dr.rer.nat., Pat.-Anwälte, 22043 Hamburg

㉓ Erfinder:  
Kerner, Wolfgang, Prof.Dr.med., 23562 Lübeck, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Verfahren und Vorrichtung zur Langzeitbestimmung des Gehaltes von mindestens einer Substanz in Körperflüssigkeiten

⑤⑤ Ein Verfahren zur Langzeitbestimmung des Gehaltes von mindestens einer Substanz in Körperflüssigkeiten, bei dem über eine in den Körper einsetzbare hohle Dialysesonde (Sonde) Perfusionsflüssigkeit in Diffusionskontakt mit der die Sonde umgebenden Körperflüssigkeit gebracht wird und das entstehende Dialysat einer Meßeinrichtung zur Bestimmung der Substanzkonzentration zugeführt wird, ist dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung in durch zeitliche Abstände getrennten Meßintervallen mit Dialysat beaufschlagt wird.

**DE 44 26 694 A 1**

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruches 1 und auf eine Vorrichtung nach dem Oberbegriff des Anspruches 4.

Die Langzeitbestimmung des Gehaltes bestimmter Substanzen im Körper kann unter den unterschiedlichsten medizinischen Aspekten von Interesse sein. Zur korrekten medikamentösen Einstellung von Zuckerkranken ist es z. B. erforderlich, zuvor ein Konzentrationsprofil des Glukosegehaltes im Blut bzw. in angrenzenden Gewebereichen über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden aufzuzeichnen. Anhand dieses Konzentrationsprofils lassen sich dann die im Tagesverlauf z. B. erforderlichen Insulinmengen zur Einstellung eines optimalen Zuckerhaushaltes bestimmen. Ein weiterer Anwendungsbereich liegt z. B. in der Sportmedizin. Hier ist es z. B. denkbar, Laktatprofile im Muskelgewebe eines Sportlers zu erstellen, um dessen Trainingszustand zu bestimmen. Schließlich können gattungsgemäße Langzeitstudien auch bei der Bestimmung von Halbwertszeiten von Medikamenten im Körper von Interesse sein.

Ein gattungsgemäßes Verfahren und eine Vorrichtung, die sich insbesondere mit der Langzeitbestimmung von Glukose bzw. Laktat im Körpergewebe befassen, sind z. B. aus der DE 41 30 742 A1 bekannt geworden. Vorrichtung und Verfahren arbeiten mit einer sogenannten Dialysesonde (im folgenden Sonde genannt), die in den Körper implantierbar ist. Eine derartige Sonde weist im wesentlichen einen flüssigkeitsdichten Hohlkörper auf, dessen Wandbereiche teilweise als z. B. glukosedurchlässige Membran ausgebildet sind. Über einen Zu- und einen Abfluß wird kontinuierlich Perfusionsflüssigkeit durch die Sonde geleitet, wobei an der Membran durch Diffusion zwischen Perfusionsflüssigkeit und der die Sonde umgebenden Körperflüssigkeit ein (unter anderem) die zu bestimmende Substanz enthaltendes Dialysat entsteht. Das Dialysat tritt dann über den Abfluß aus der Sonde aus und wird einer geeigneten, meist elektrochemischen Meßeinrichtung zugeführt.

In der Regel wird die Sonde in das Körpergewebe implantiert und nicht in direkten Kontakt mit dem Blut gebracht. Das Körpergewebe wird von Gewebeflüssigkeit versorgt, die Nährstoffe und Zerfallsprodukte zwischen den Blutgefäßen und den Körperzellen transportiert. Es hat sich herausgestellt, daß z. B. der Glukosegehalt von Gewebeflüssigkeit nur unwesentlich von dem in den angrenzenden Blutgefäße variiert und deshalb wie Blut mit ausreichender Sicherheit einen Rückschluß auf den Zuckerstatus des Patienten erlaubt. Es hat sich weiterhin herausgestellt, daß die implantierte Sonde nur einen vernachlässigbaren Einfluß auf den Flüssigkeits- und Zuckergehalt des umgebenden Gewebes hat, so daß eventuelle durch die Sonde hervorgerufene Verfälschungen nahezu auszuschließen sind.

Zur Messung setzen das gattungsgemäße Verfahren und die Vorrichtung (und auch die meisten anderen in diesem Zusammenhang bekannten Verfahren bzw. Vorrichtungen) meist einen  $H_2O_2$ -Sensor ein. Es handelt sich dabei um eine elektrochemische Enzymzelle mit einer Durchflußzelle, in der eine Meßelektrode angeordnet ist, die mit einem für die zu bestimmende Substanz spezifischem Enzym beschichtet ist. Das Dialysat wird durch die Durchflußzelle geleitet, wobei die darin enthaltene Substanz von der Enzymschicht auf der Elektrode unter Bildung von  $H_2O_2$  um-

gesetzt wird. Die Bildungsrate von  $H_2O_2$  an der Meßelektrode kann als Strom gemessen werden, wobei die Stromstärke proportional zur Substanzkonzentration ist. Ein Problem bei derartigen elektrochemischen Enzymzellen besteht allerdings darin, daß über einen längeren Meßzeitraum eine deutliche Abnahme der Meßempfindlichkeit auftritt. Außerdem sind derartige elektrochemische Enzymzellen insbesondere im kontinuierlichen Betrieb nur relativ schwer zu standardisieren.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Verfahren und eine Vorrichtung zu schaffen, die mit einer gegenüber dem Stand der Technik deutlich stabileren Meßeinrichtung arbeiten und bei denen die Meßeinrichtung darüber hinaus besonders einfach standardisierbar ist.

Gelöst wird diese Aufgabe mit einem Verfahren, das die kennzeichnenden Merkmale des Anspruches 1 aufweist, und mit einer Vorrichtung mit den kennzeichnenden Merkmalen des Anspruches 4.

Wesentliches Merkmal des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, daß im Gegensatz zum Stand der Technik die Meßeinrichtung diskontinuierlich mit dem in der Sonde gebildeten Dialysat beaufschlagt wird. In der Zeit zwischen den Messungen ist die Meßeinrichtung außer Kontakt mit dem Dialysat und kann auf geeignete Weise regeneriert oder nachgeeicht werden.

Es hat sich in diesem Zusammenhang überraschend herausgestellt, daß bei den gängigerweise eingesetzten elektrochemischen Enzymzellen ein kurzes Spülen der Meßelektrode mit Perfusionsflüssigkeit oder sonstigem geeigneten Puffer ausreicht, um die Abnahme der Meßempfindlichkeit rückgängig zu machen.

Es gibt nun unterschiedliche Möglichkeiten, wie die z. B. zum Spülen eingesetzte Perfusionsflüssigkeit in die Meßzelle eingeleitet werden kann. Die einfachste Möglichkeit besteht darin, daß, wie in Anspruch 3 vorgeschlagen, auch die Sonde diskontinuierlich mit Perfusionsflüssigkeit gefüllt wird. Die eingeleitete Menge an Perfusionsflüssigkeit wird dabei so groß gewählt, daß das gebildete Dialysat aus der Sonde verdrängt und weiter durch die Meßeinrichtung bis gegebenenfalls in einen Abfallbehälter gedrückt wird. In den Zeiträumen zwischen den Meßzeitintervallen steht Perfusionsflüssigkeit in der Durchflußzelle und regeneriert die Meßelektrode.

Es besteht aber natürlich auch die Möglichkeit, daß bei sowohl kontinuierlicher als auch diskontinuierlicher Einleitung von Perfusionsflüssigkeit in die Sonde immer jeweils zunächst ein definiertes Volumen des verdrängten Dialysats gesammelt wird und dann von z. B. einer weiteren Pumpe durch die Meßeinrichtung gepumpt wird. Diese weitere Pumpe könnte z. B. auch dazu verwendet werden, um zwischen den Meßzeitintervallen andere Flüssigkeiten durch bzw. in die Meßeinrichtung zu pumpen, wie z. B. Kalibrierflüssigkeit etc.

Der Hauptvorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, daß die Meßeinrichtung ohne weiteres zwischen den Messungen regeneriert werden kann, wodurch die beim Stand der Technik beobachtete Abnahme der Meßempfindlichkeit über längere Zeiträume aufgefangen wird.

Ein weiterer wesentlicher Vorteil ergibt sich daraus, daß man die Perfusionsflüssigkeit über einen definierten Zeitraum in der Sonde zur Ausbildung des Dialysats stehen läßt. Vorausgesetzt, daß der Zeitraum ausreichend groß gewählt ist, erreicht man so, daß das gebildete Dialysat im Diffusionsgleichgewicht mit der umgebenden Gewebeflüssigkeit steht, d. h. daß Gewebeflüssigkeit und Dialysat die zu bestimmende Substanz in

identischer Konzentration enthalten. Der im Dialysat gemessene Wert entspricht unmittelbar der tatsächlichen Substanzkonzentration in der Gewebeflüssigkeit, und die Meßeinrichtung muß damit lediglich (in vitro) in bezug auf ihre Empfindlichkeit für die zu bestimmende Substanz geeicht werden und ist dann einsatzbereit.

Im Gegensatz dazu enthält das bei den gattungsgemäßen kontinuierlich arbeitenden Verfahren gewonnene Dialysat immer eine deutlich geringere Substanzkonzentration als die Gewebeflüssigkeit. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Verweilzeit der durchgepumpten Perfusionsflüssigkeit in der Sonde nicht zur Gleichgewichtseinstellung ausreicht. Die Folge ist, daß der in der Meßeinrichtung gemessene Wert von der Substanzkonzentration in der Gewebeflüssigkeit abweicht. Zur Eichung der Meßelektrode muß die Größe der Abweichung festgestellt werden, was sich nur über weitere (in vivo) Messungen, z. B. im Patientenblut bewerkstelligen läßt. Dies ist sehr viel aufwendiger als die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mögliche in vitro Eichung.

Ein weiterer Vorteil in diesem Zusammenhang besteht darin, daß die in vitro Eichung der Meßeinrichtung auch zwischen den einzelnen Meßintervallen erfolgen kann. Eine Nacheichung der Meßeinrichtung während einer Langzeitmessung ist damit ohne Probleme möglich. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das in der Sonde gebildete Dialysat mit relativ hoher Pumpgeschwindigkeit in die Meßeinrichtung transportieren kann (verglichen zu der Pumpgeschwindigkeit bei kontinuierlich arbeitenden Verfahren, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind, bei denen im gesamten System nur mit einheitlicher relativ geringer Geschwindigkeit gepumpt werden kann). Dies bedeutet, daß bei entsprechender Abstimmung des erfindungsgemäßen Verfahrens der von der Meßeinrichtung gezeigte Zuckerwert einem Körperzustand entspricht, der nur relativ kurz zurückliegt. Im Gegensatz dazu muß man bei gattungsgemäßen Verfahren eine Nachlaufzeit von ca. 20 Minuten zwischen Meßwert und der Messung zugrundeliegendem Zuckerzustand rechnen. Eine derartig lange Nachlaufzeit kann in einigen Extremsituationen nicht tolerierbar sein. Schließlich kann das erfindungsgemäße Verfahren so betrieben werden, daß deutlich weniger Perfusionsflüssigkeit verglichen mit einem kontinuierlichen Betrieb benötigt wird. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die zur Durchführung des Verfahrens eingesetzten Vorrichtungen von Vorteil, die in der Regel am Körper getragen werden und bei geringerem Verbrauch an Perfusionsflüssigkeit mit entsprechend kleineren Vorrats- und Auffanggefäßen auskommen.

Die Erfindung betrifft weiterhin gemäß Anspruch 4 eine Vorrichtung zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Diese Vorrichtung arbeitet mit einer in den Körper einsetzbaren, von einer Perfusionsflüssigkeit durchströmten hohlen Sonde, die nach dem oben beschriebenen Prinzip eine Diffusion zwischen der Perfusionsflüssigkeit und der die Sonde umgebenden Körperflüssigkeit zur Bildung eines Dialysats erlaubt. Weiterhin ist eine für die zu bestimmende Substanz spezifische Meßeinrichtung vorgesehen, und schließlich enthält die Vorrichtung eine Pumpeinrichtung, die über geeignete Leitungen die Sonde mit Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt und das in der Sonde gebildete Dialysat in die Meßeinrichtung fördert. Erfindungsgemäß ist nun vorgesehen, daß die Pumpeinrichtung die Meßeinrichtung diskontinuierlich mit dem in der Sonde gebildeten Dialysat beaufschlagt.

Die erfindungsgemäße Vorrichtung erlaubt eine Reihe von unterschiedlichen vorteilhaften Ausgestaltungen, für die in den Unteransprüchen Schutz begehrt wird.

Anspruch 5 bezieht sich dabei zunächst auf die eingesetzte Sonde. Theoretisch sind eine ganze Reihe von unterschiedlichen Sondenformen denkbar. Der einfachste Fall wäre ein flüssigkeitsdichter Hohlkörper, der nur eine Öffnung aufweist, die gleichzeitig als Zu- und Abfluß dient. Hieran wäre allerdings problematisch, daß der erforderliche Austausch der frischen Perfusionsflüssigkeit gegen das in der Sonde gebildete Dialysat regelauwendige Pump- und Absaugvorgänge erforderlich macht. Es ist daher gemäß Anspruch 5 vorzuziehen, eine Sonde mit separatem Zu- und Abfluß vorzusehen. Im einfachsten Fall könnte eine derartige vorteilhafte Sonde schlauchartig ausgebildet sein, wobei jeweils an dem einen Ende der schlauchförmigen Sonde der Zu- und an dem anderen Ende der Abfluß vorgesehen ist.

Nachteilig an einer derartigen schlauchförmigen Sonde ist allerdings, daß eine Implantation im Körpergewebe zwei Wunden verursacht, jeweils eine im Bereich des Zu- und eine im Bereich des Abflusses. Vorteilhafterweise wird daher gemäß Anspruch 6 eine Sonde in Form eines doppelumigen Katheters eingesetzt, deren Zu- und Abfluß auf einer Seite ausgebildet sind und deren Implantation daher nur eine Wunde verursacht. Sonden in Form eines doppelumigen Katheters sind dem Fachmann aus der entsprechenden Literatur bekannt und können z. B. im Fachhandel bezogen werden. Je nach Anwendungszweck bzw. Implantationsort ist es für den Fachmann ohne Probleme möglich, aus den zur Verfügung stehenden Sonden die geeignete auszuwählen.

Sonden mit separatem Zu- und Abfluß können im Durchfluß betrieben werden, wobei gemäß Anspruch 7 in einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung vorgesehen ist, daß die Pumpeinrichtung eine mit dem Zufluß der Sonde verbundene Pumpe (Sondenpumpe) aufweist und der Abfluß der Sonde mit der Meßeinrichtung verbunden ist.

Gemäß Anspruch 8 ist weiterhin vorgesehen, daß die Sondenpumpe die Sonde diskontinuierlich in von Ruhezeitintervallen unterbrochenen Pumpzeitintervallen mit definierten Mengen Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt, wobei die jeweils eingeleitete Menge an Perfusionsflüssigkeit dabei so groß gewählt ist, daß das im vorhergehenden Ruhezeitintervall gebildete Dialysat vollständig aus der Sonde bis mindestens in die Leitung zwischen Abfluß und Meßeinrichtung verdrängt wird. Es muß bei dieser Ausgestaltung lediglich darauf geachtet werden, daß das Ruhezeitintervall ausreichend lang zur Bildung des gewünschten Dialysats gewählt wird. Im einfachsten Fall ist die in die Sonde gepumpte Menge an Perfusionsflüssigkeit so groß, daß das Dialysat aus der Sonde, durch die Meßeinrichtung bis in einen Abfallbehälter verdrängt wird. In diesem Fall kann mit nur einer Pumpe bei geringem Regelaufwand gleichzeitig die Befüllung der Sonde mit frischer Perfusionsflüssigkeit und die Beaufschlagung der Meßeinrichtung mit dem Dialysat erfolgen.

Nachteilig bei Betreiben der Vorrichtung mit nur der Sondenpumpe ist jedoch, daß die Meßeinrichtung zwischen den Messungen lediglich mit Perfusionsflüssigkeit und nicht mit anderen Flüssigkeiten, wie z. B. sonstigem geeigneten Puffer oder Kalibrierflüssigkeit etc., beaufschlagt werden kann.

Deswegen sieht eine besonders vorteilhafte Vorrichtung nach Anspruch 9 vor, daß die Pumpeinrichtung

eine weitere, im folgenden Sensorpumpe genannte Pumpe aufweist, die über ein Schaltventil direkt in die Leitung zwischen Abfluß der Sonde und Meßeinrichtung fördern kann. Bei dieser Ausgestaltung kann die im Pumpzeitintervall von der Sondenpumpe eingeleitete Perfusionsflüssigkeitsmenge so bemessen sein, daß das Dialysat aus der Sonde lediglich bis in die Leitung zur Meßeinrichtung verdrängt wird. Dann wird die Schaltung des Schaltventiles geändert und mittels der Sensorpumpe mit frei wählbarer Geschwindigkeit eine frei wählbare Flüssigkeit in die Leitung gepumpt, die das Dialysat zur Messung durch die Meßeinrichtung und dann weiter in einen Abfallbehälter verdrängt. Die eingepumpte Flüssigkeit kann dabei z. B. eine Kalibrierflüssigkeit oder aber auch z. B. Perfusionsflüssigkeit bzw. Puffer etc. sein. Bei Verwendung von Perfusionsflüssigkeit kann weiterhin ein gemeinsames Flüssigkeitsreservoir für Sensor und Sondenpumpe vorgesehen sein.

Die verbleibenden Unteransprüche betreffen schließlich die Meßeinrichtung. Vorteilhafterweise ist nach Anspruch 11 vorgesehen, daß die Meßeinrichtung mit einer elektrochemischen Enzymzelle arbeitet, die über die zur Meßeinrichtung führende Leitung mit Flüssigkeit beaufschlagbar ist.

Eine derartige elektrochemische Enzymzelle enthält vorzugsweise gemäß Anspruch 12 eine mit einer Enzymschicht versehene Meßelektrode. Die Meßelektrode besteht vorzugsweise aus Platin oder Gold. Die Enzymschicht enthält immobilisiertes Enzym, das mit der zu bestimmenden Substanz als Substrat eine spezifische Reaktion katalysiert. Soll z. B. Laktat gemessen werden, so ist gemäß Anspruch 13 vorgesehen, daß die Enzymschicht immobilisierte Laktatoxidase (LOD) enthält. In beiden Fällen (Laktat und Glukose) wird durch die jeweils spezifische Enzymschicht an der Meßelektrode  $H_2O_2$  gebildet. Die Bildung von  $H_2O_2$  wird als Diffusionsgrenzstrom an der Platin- oder Goldelektrode gegen eine Silber- oder Edelstahlbezugselektrode gemessen. Gemessen wird in der Regel mit einer positiven Polarisationsspannung, also mit der Meßelektrode als Anode.

In einer weiteren Ausgestaltung gemäß Anspruch 15 ist vorgesehen, daß die Enzymschicht weiterhin mit einer insbesondere hydrophoben, gut sauerstoffdurchlässigen Kunststoffmembran überzogen ist, die für die zu bestimmende Substanz limitierend durchlässig ist. Diese Membran soll in erster Linie, die Diffusion der zu bestimmenden Substanz aus dem Dialysat zu der Enzymschicht verlangsamen, was die Linearität der Meßelektrode verbessert. Außerdem wird so sichergestellt, daß die Enzymschicht mit dem für eine korrekte Messung erforderlichen Substratunterschuß arbeitet. Die Membran kann aus unterschiedlichen Materialien, vorzugsweise Polycarbonat oder Polyurethan bestehen.

In diesem Zusammenhang soll aber noch ein weiteres Problem angesprochen werden. Wie oben bereits ausgeführt, haben Untersuchungen gezeigt, daß elektrochemische Enzymzellen, die über einen längeren Zeitraum mit in vivo gewonnenem Dialysat beaufschlagt werden, in ihrer Meßempfindlichkeit rapide abnehmen. In der Fachliteratur wird davon ausgegangen, daß das Dialysat zusätzlich zu der zu bestimmenden Substanz auch reaktionshemmende Inhibitoren aus der Gewebeflüssigkeit aufnimmt. Diese Inhibitoren sollen die Enzymaktivität und damit die Meßsensibilität herabsetzen. Andere Meinungen, wie z. B. Palleschi et al in "Applied Biochemistry and Biotechnology", Vol. 31, 1991, gehen

davon aus, daß der andauernde Kontakt der Enzymzelle mit dem Dialysat zur Anlagerung weiterer Ladungsträger an der Meßelektrode führt, und dies die Abnahme der Meßempfindlichkeit bewirkt. In dieser Arbeit wird berichtet, daß eine Beschichtung der Meßelektrode mit mikroporösem Polytetrafluoräthylen die Meßstabilität von  $H_2O_2$  messenden Enzymzellen deutlich erhöht.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung sieht daher gemäß Anspruch 15 vor, daß die Meßelektrode zunächst eine Beschichtung, insbesondere aus mikroporösem Polytetrafluoräthylen aufweist, auf die dann die Enzymschicht und gegebenenfalls die abschließende Kunststoffmembran aufgebracht ist. Ein weiterer Vorteil dieser Ausgestaltung ist darin zu sehen, daß elektrochemische Interferenzen durch andere Substanzen wie z. B. Ascorbinsäure, Harnsäure und gegebenenfalls auch Medikamentrückstände ausgeschlossen werden. Die Beschichtung kann dabei mit gleichen Erfolg auch aus anderen Materialien, z. B. aus Polyanilin bestehen.

Die Erfindung soll im folgenden anhand mehrerer Abbildungen näher erläutert werden.

Fig. 1 zeigt schematisch eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung,

Fig. 2 zeigt schematisiert eine weitere Ausführungsform der Erfindung und

Fig. 3 zeigt in einer Teilansicht eine bei der Erfindung verwendbare Meßzelle.

Fig. 1 zeigt eine Ausführung 10 der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einer in schematisch dargestelltes Gewebe 11 implantierten Sonde 12, die von nicht dargestellter, die zu bestimmende Substanz enthaltender Gewebeflüssigkeit umgeben ist. Die Sonde 12 ist in Form eines doppelumigen Katheters mit einem inneren Schlauch 13 und einem umgebenden, im Schnitt dargestellten Schlauch 14 ausgebildet. Es handelt sich um einen üblichen Sondenaufbau. Der innere Schlauch 13 bildet an seinem proximalen Ende einen Zufluß 15 für die Sonde aus, der über eine Flüssigkeitsleitung 16 in Verbindung mit einer Pumpe 17 steht. Die Pumpe 17 fördert aus einem nicht dargestellten Reservoir Perfusionsflüssigkeit in den Schlauch 13, die an dessen distalem Ende 18 in den äußeren Schlauch 14 austritt. Dort wird die Perfusionsflüssigkeit an einer als Dialysemembran 19 ausgebildeten Wand des äußeren Schlauches 14 vorbei in Richtung auf einen Abfluß 20 gedrückt. Die Dialysemembran 19 kann z. B. aus Celluloseacetat oder auch Polycarbonatpolyethercopolymer bestehen und z. B. für Moleküle ab 20 000 Dalton aufwärts durchlässig sein. Es sind natürlich auch Dialysemembranen aus anderem Material und mit anderen Ausschlußgrenzen denkbar, die ebenfalls im Rahmen dieser Erfindung eingesetzt werden können. Wichtig bei der Wahl des Materials und der Verweilzeit ist, daß sich innerhalb der zu Verfügung stehenden Verweilzeit in der Sonde 12 das gewünschte Dialysat bilden kann. Bei der Perfusionsflüssigkeit kann es sich z. B. um eine beliebige isotonische Pufferlösung, z. B. Phosphatpuffer, handeln, deren pH-Wert vorzugsweise auf einen physiologischen Bereich eingestellt ist. Gegebenenfalls kann ein Chelat-Bildner, z. B. Citrat, enthalten sein.

Der Abfluß 20 steht seinerseits über eine Flüssigkeitsleitung 21 in Verbindung mit einer für die zu bestimmende Substanz spezifischen Meßeinrichtung 22. Von der Meßeinrichtung führt eine weitere Flüssigkeitsleitung 23 zu einem nicht dargestellten Abfallbehälter. Erfindungsgemäß ist nun vorgesehen, daß die Pumpe 17 die Sonde 12 in von Ruhezeitintervallen unterbrochenen

Pumpzeitintervallen mit Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt. Konkret sieht dies so aus, daß in den Pumpzeitintervallen so viel Perfusionsflüssigkeit in die Sonde 12 gepumpt wird, daß das im äußeren Rohr 14 befindliche und zwischenzeitlich gebildete Dialysat vollständig aus der Sonde 12 und durch die Meßeinrichtung 22 bis gegebenenfalls in einen nicht dargestellten Abfallbehälter verdrängt wird.

Fig. 2 zeigt grob schematisch ein anderes Ausführungsbeispiel der erfindungsgemäßen Vorrichtung. Man erkennt wieder eine in ein Gewebe 30 implantierte Sonde 31, deren Zufluß 32 in Verbindung mit einer Sondenpumpe 33 steht. Die Sonde 31 hat weiterhin einen Abfluß 39, der über eine Leitung 34 mit einer Meßeinrichtung 35 verbunden ist. Weiterhin ist eine Pumpe 36 vorgesehen, deren Pumpleitung 37 über ein Schaltventil 38 in die Leitung 34 mündet. Mit dieser Ausgestaltung ist es nun möglich, zunächst über die Sondenpumpe 33 so viel Perfusionsflüssigkeit in die Sonde 31 einzuleiten, daß das darin gebildete Dialysat in die Leitung 34 bis in Strömungsrichtung gesehen hinter das Schaltventil 38 verdrängt wird. Dann kann das Schaltventil 38 umgeschaltet werden und über die Pumpe 36 mit frei wählbarer Geschwindigkeit eine frei wählbare Flüssigkeit in die Leitung 34 in Strömungsrichtung hinter dem Schaltventil eingeleitet werden, die dann das Dialysat durch die Meßeinrichtung 35 und gegebenenfalls weiter in einen Abfallbehälter drückt. Ein Vorteil dieser Ausgestaltung besteht darin, daß man gegebenenfalls die Pumpgeschwindigkeit, mit der das Dialysat befördert wird, noch erhöhen kann. Dadurch kann der zeitliche Abstand zwischen Meßergebnis und körperlichem Zustand, den dieses Meßergebnis repräsentiert, noch verkürzt werden. Außerdem ist es möglich, über die Pumpe 36 Kalibrierflüssigkeit und gegebenenfalls Puffer bzw. frische Perfusionslösung durch die Meßeinrichtung 35 zu fördern.

Die Meßeinrichtung ist in der Regel eine übliche elektrochemische Enzymzelle. Derartige elektrochemische Enzymzellen besitzen eine Durchflußkammer, in der eine Meßelektrode und eine geeignete Bezugselektrode angeordnet sind. Elektrochemische Enzymzellen gehören zum Standardwissen des Fachmanns und es wird in Fig. 3 daher lediglich in einer Teilansicht der Aufbau einer in der Erfindung bevorzugt eingesetzten Zelle 40 dargestellt.

Die Zelle 40 weist eine Bezugselektrode 41 und eine Meßelektrode 42 auf, zwischen denen eine Isolierung 43 vorgesehen ist. Zu den Seiten und nach unten hin sind die Bezugselektrode 41 und die Meßelektrode 42 dicht in einem Kunststoffblock 50 eingebettet. Die Meßelektrode 42 kann z. B. aus Gold oder Platin bestehen, während die Bezugselektrode 41 gängigerweise aus Silber hergestellt wird. Über entsprechende Anschlüsse 44 und 45 wird eine Spannung zwischen der Bezugselektrode 41 und der Meßelektrode 42 angelegt. Nach oben hin ist ein Elektrolytraum 46 vorgesehen, über den Bezugselektrode 41 und Meßelektrode 42 in Verbindung stehen. Oberhalb des Elektrolytraumes 46 ist eine Beschichtung 47 aus z. B. mikroporösem Polytetrafluoräthylen oder auch Polyanilin aufgebracht, die die Oberflächen der Elektroden 41 und 42 nach außen hin abdichtet. Auf der Beschichtung 47 ist eine Enzymschicht 48 aufgebracht, die das für den jeweiligen Nachweis spezifische Enzym (z. B. LOD oder GOD) in immobilisierter Form enthält. Auf dieser Enzymschicht 48 ist schließlich eine äußere Kunststoffmembran 49 aufgebracht, die z. B. aus Polykarbonat, Polyuretan od. dgl.

besteht. Die Aufgabe der Kunststoffmembran 49 ist, die Diffusion des zu messenden Substrates aus dem nicht dargestellten Dialysat (das Dialysat wird im Durchfluß in Kontakt zu der Kunststoffmembran vorbeigeführt) zu der Enzymschicht 48 zu verlangsamen. Auf diese Weise wird die Linearität der Meßelektrode verbessert und sichergestellt, daß die Enzymschicht 48 im Substratüberschuß arbeitet, was eine Voraussetzung für eine korrekte Messung ist. Die innere mikroporöse Beschichtung 47 soll schließlich sicherstellen, daß nach Möglichkeit lediglich  $H_2O_2$  an die Meßelektrode 42 gelangt und keine anderen, in nicht kontrollierbaren Ladungszuständen befindlichen Substanzen. Es hat sich herausgestellt, daß die Beschichtung 47, insbesondere die innere Membran 41 die sonst schon nach kurzer Zeit beobachtete Abnahme der Meßempfindlichkeit aufhält.

Im Rahmen der Erfindung sind eine ganze Reihe von Ausführungen denkbar, die alle mit abgedeckt werden sollen. So können mit der Erfindung beliebige Substanzen (z. B. auch Lipide, Hormone, Medikamente etc.) gemessen werden, sofern für diese Substanzen geeignete Meßsysteme zur Verfügung stehen. Zur Messung müssen weiterhin nicht zwingend elektrochemische Enzymzellen eingesetzt werden. Denkbar ist auch die Verwendung von z. B. Farbindikatoren etc. Schließlich ist es im Rahmen der Erfindung selbstverständlich auch möglich, eine Langzeitbestimmung für mehrere Substanzen gleichzeitig vorzunehmen, wozu beispielsweise mehrere parallel oder in Reihe geschaltete unterschiedliche Meßzellen vorgesehen sein können.

#### Patentansprüche

1. Verfahren zur Langzeitbestimmung des Gehaltes von mindestens einer Substanz in Körperflüssigkeiten, bei dem über eine in den Körper einsetzbare hohle Dialysesonde (Sonde) Perfusionsflüssigkeit in Diffusionskontakt mit der die Sonde umgebenden Körperflüssigkeit gebracht wird und das entstehende Dialysat einer Meßeinrichtung zur Bestimmung der Substanzkonzentration zugeführt wird, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung (22, 35) in durch zeitliche Abstände getrennten Meßintervallen mit Dialysat beaufschlagt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung (22, 35) in den Abständen zwischen den Meßintervallen mit Perfusionsflüssigkeit oder Puffer beaufschlagt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Sonde (12, 31) in zeitlichen Abständen diskontinuierlich mit jeweils einer definierten Menge an Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt wird, die so groß gewählt ist, daß das in der Sonde (12) gebildete Dialysat vollständig durch die Meßeinrichtung (22) gedrückt wird.
4. Vorrichtung zur Langzeitbestimmung des Gehaltes von mindestens einer Substanz in Körperflüssigkeiten, mit einer in den Körper einsetzbaren, von einer Perfusionsflüssigkeit durchströmbar hohlen Sonde, deren einer Wandbereich als Dialysmembran ausgebildet ist, die eine Diffusion zwischen der Perfusionsflüssigkeit und der die Sonde umgebenden Körperflüssigkeit zur Bildung eines Dialysats erlaubt, mit einer für die zu bestimmende Substanz spezifischen Meßeinrichtung und mit weiterhin einer Pumpeinrichtung, die über geeignete Leitungen die Sonde mit Perfusionsflüssigkeit beaufschlagt und das in der Sonde gebildete Dialysat

in die Meßeinrichtung fördert, dadurch gekennzeichnet, daß die Pumpeinrichtung innerhalb von durch zeitliche Abstände getrennten Meßzeitintervallen die Meßeinrichtung (22, 35) mit dem in der Sonde (12, 31) gebildeten Dialysat beaufschlagt. 5

5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Sonde (12, 31) jeweils einen separaten Zu- (15, 35) und Abfluß (20, 39) aufweist.

6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Sonde (12, 31) in Form eines doppelumigen Katheters ausgebildet ist. 10

7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Pumpeinrichtung eine Pumpe (17, 33) (Sondenpumpe) aufweist, die mit dem Zufluß (15, 32) der Sonde (12, 31) verbunden ist und daß der Abfluß (20, 39) der Sonde (12, 31) mit der Meßeinrichtung (22, 35) verbunden ist. 15

8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Sondenpumpe (17, 33) innerhalb von durch Ruhezeitintervallen unterbrochenen Pumpzeitintervallen jeweils eine definierte Menge Perfusionsflüssigkeit in die Sonde (12, 31) pumpt, wobei die im Pumpzeitintervall in die Sonde (12, 31) gepumpte Menge an Perfusionsflüssigkeit so groß ist, daß das im vorhergehenden Ruhezeitintervall gebildete Dialysat vollständig bis mindestens in die Leitung (34, 21) zwischen Abfluß (20, 39) der Sonde (12, 31) und Meßeinrichtung (22, 35) verdrängt. 20

9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Pumpeinrichtung eine weitere Pumpe (36) (Sensorpumpe) aufweist, deren Pumpleitung (37) über ein Schaltventil (38) in die Leitung (34) zwischen Abfluß (39) der Sonde (31) und Meßeinrichtung (35) mündet, wobei das Schaltventil (38) wahlweise eine Flüssigkeitsverbindung zwischen der Sonde (31) und der Meßeinrichtung (35) oder zwischen der Sensorpumpe (36) und der Meßeinrichtung (35) ermöglicht. 25

10. Vorrichtung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Sensorpumpe (36) im Pumpbetrieb wahlweise Perfusions- oder Kalibrierflüssigkeit zur Meßeinrichtung (35) pumpt. 30

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßeinrichtung (22, 35) eine elektrochemische Enzymzelle (40) aufweist, die über die zu der Meßeinrichtung führende Leitung mit Flüssigkeit beaufschlagbar ist. 35

12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Enzymzelle (40) mindestens eine mit einer Enzymschicht (48) versehene Meßelektrode (42) aufweist. 40

13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Enzymschicht immobilisierte Laktatoxidase (LOD) enthält. 45

14. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Enzymschicht immobilisierte Glukoseoxidase (GOD) enthält.

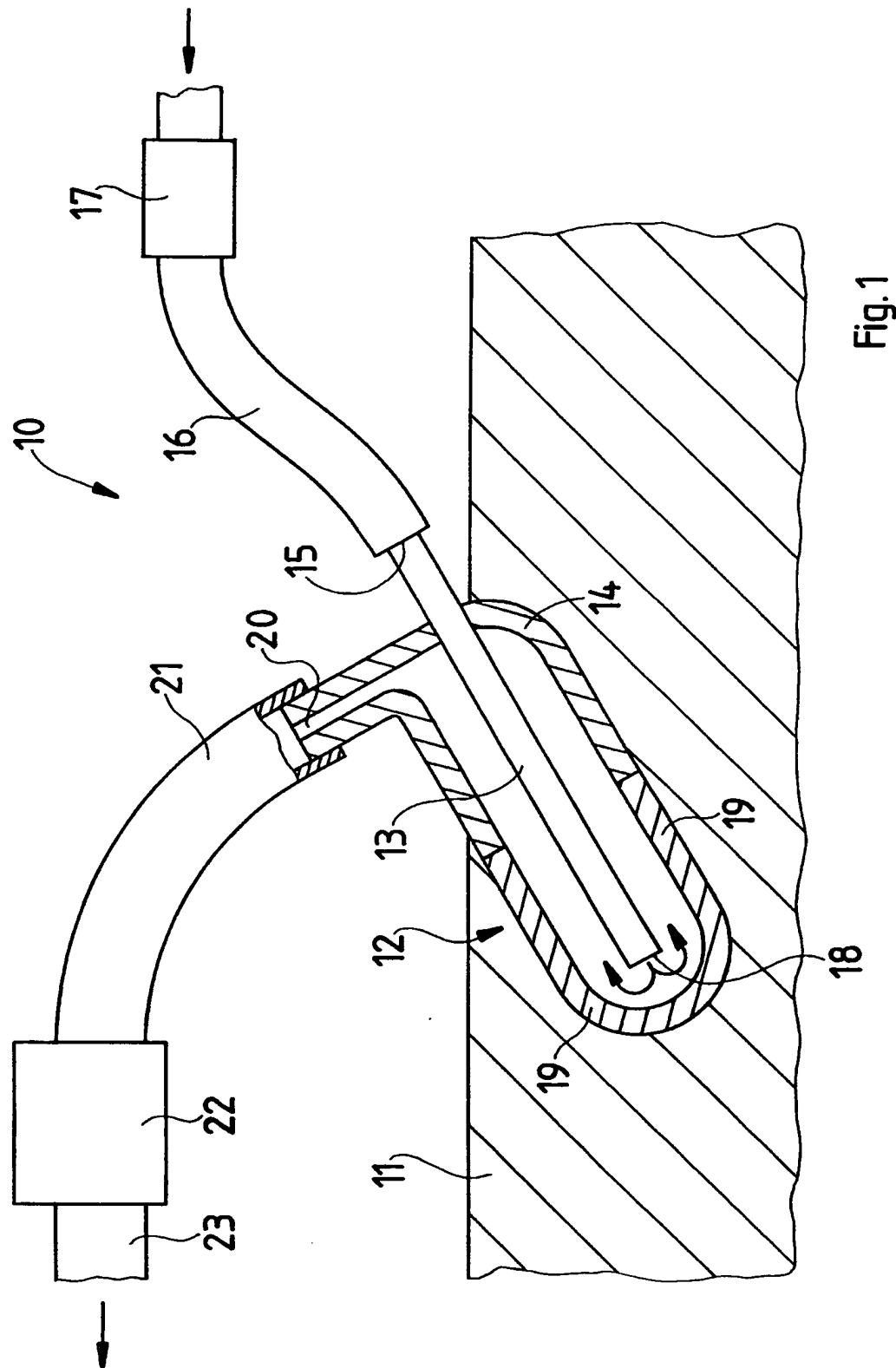
15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Enzymschicht (48) mit einer diffusionslimitierenden Membran (49) insbesondere aus Polycarbonat oder Polyurethan überzogen ist. 50

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßelektrode (42) mit einer Beschichtung (47) bestehend aus einer Fluorethylenverbindung, insbesondere mikro- 55  
porösem Polytetrafluorethylen, überzogen ist. 60

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen



- Leerseite -



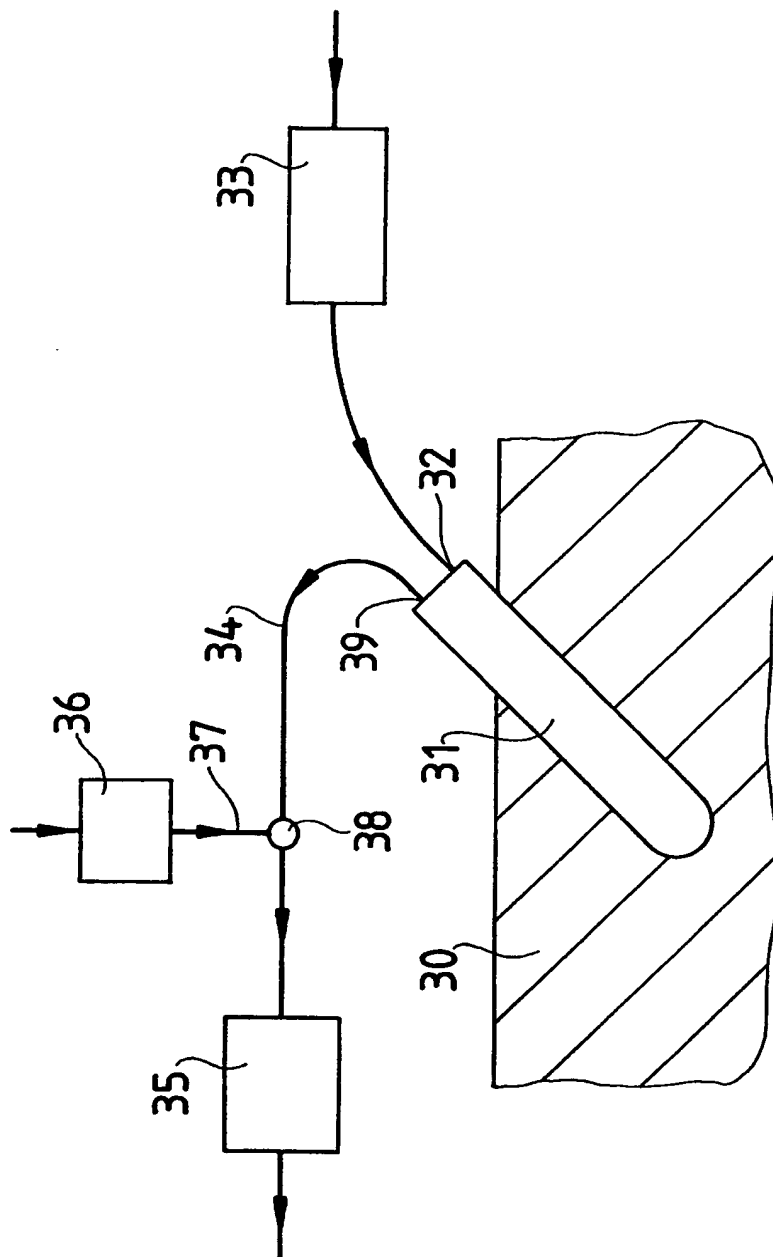


Fig. 2

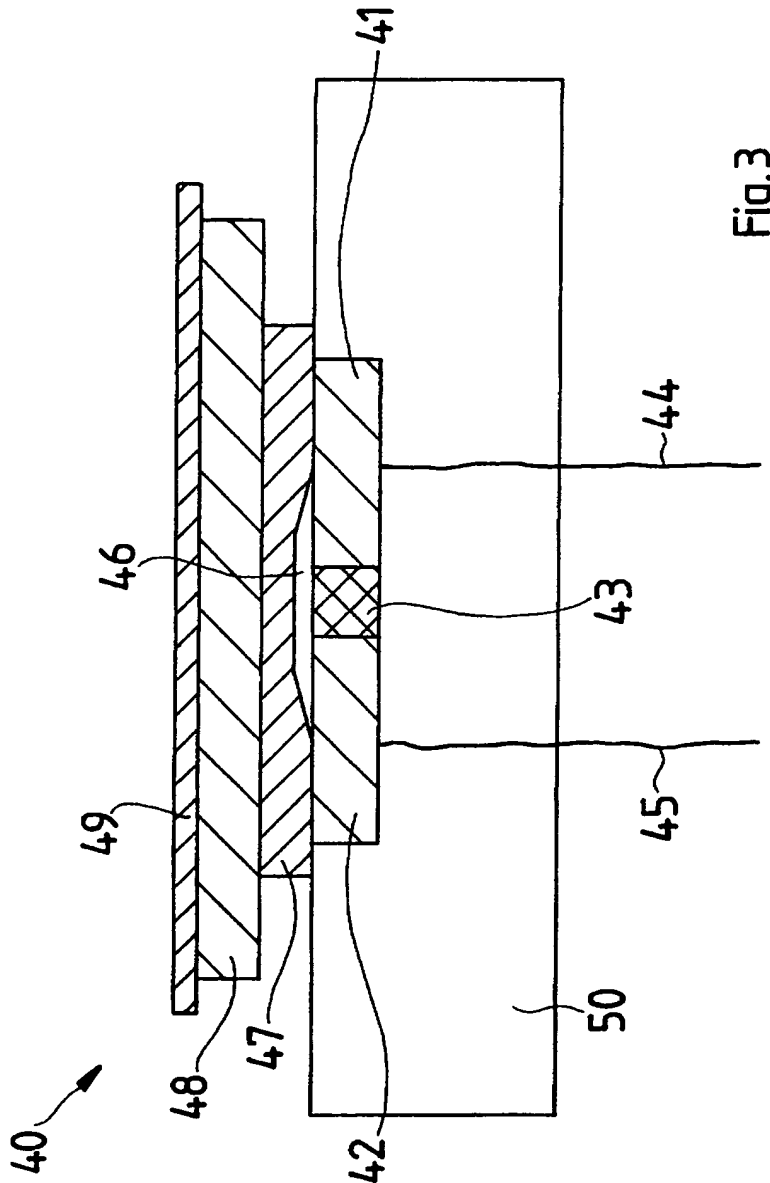


Fig.3